

Синтез новых производных гексагидропиримидина на основе ацетоуксусного эфира по реакции Манниха

Бадамшин А.Г.,* Латыпова Д.Р., Байбулатова Н.З.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, 450054, просп. Октября 71, г. Уфа. Факс: 347 235 5677; тел: 347 235 5677; E-mail: dokichev@anrb.ru

Конденсацией ацетоуксусного эфира с формальдегидом и первичными аминами (в том числе природными оптически активными аминокислотами) в условиях реакции Манниха синтезированы в одну стадию новые N,N-дизамещенные гексагидропиримидины.

Введение

Производные, содержащие гексагидропиримидиновый фрагмент, являются биологически активными соединениями, обладающими противоопухолевой,¹⁻⁴ антитромбоцитарной,⁵ антибактериальной,^{3,6} антиаритмической⁷ активностями. Гексагидропиримидиновый скелет встречается в алкалоидах, таких как вербаментин и вербаментрин.⁸

В связи с этим создание эффективных методов получения новых производных гексагидропиримидина, в том числе оптически активных, с целью изучения их биологической активности является актуальной задачей. Одним из удобных методов синтеза новых производных гексагидропиримидина является реакция Манниха,⁹⁻¹² так как использование подходящих соединений с активной метиленовой группой, а также разнообразных аминных и альдегидных компонентов, позволяет получать обширный круг полифункциональных производных данного класса соединений.

Результаты и обсуждение

В рамках данной работы нами представлен одnoreакторный метод синтеза гексагидропиримидинов с различными заместителями при атомах азота, в том числе содержащих аминокислотный фрагмент, на основе реакции ацетоуксусного эфира с аминокислотами в условиях реакции Манниха. В качестве аминокислот использовали гидрохлориды этилового эфира глицина (2a), метиловых эфиров L-аланина, (2b) и L-лейцина (2c).

Нами установлено, что гексагидропиримидины на основе ацетоуксусного эфира 1 и аминокислот могут быть получены с высокими выходами при проведении реакции в системе AcONa – AcOH при pH 4, использованной ранее для получения N,N-дизамещенных неприродных аминокислот, содержащих 3,7-дизабациклононаноновый фрагмент.¹³

Так, конденсация эфира 1 с 32%-ным водным раствором формальдегида и гидрохлоридами эфиров природных аминокислот 2a-c (мольное соотношение 1 : CH₂O : 2 равно 1 : 15 : 4) при комнатной

температуре в течение 48 ч даёт соответствующие гексагидропиримидины 3a-c с выходами 60-72%.

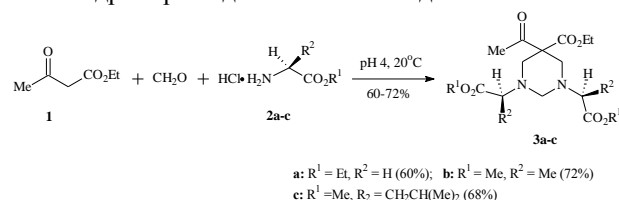


Схема 1 Синтез 5-ацетил-5-этоксикарбонил-1,3-дизамещенных производных гексагидропиримидина 3a-c

Оптически активные гексагидропиримидины 3b и 3c на основе L-аланина, и L-лейцина содержат по два асимметрических центра в заместителях при атомах азота, углы вращения $[\alpha]_D^{20}$ данных гетероциклов были измерены при 20°C в хлороформе и составили: –20 (3b) и –3 (3c).

Направление конденсации ацетоуксусного эфира существенно зависит от природы аминной компоненты и условий проведения реакции. Как показали опыты в случае использования в качестве аминной компоненты первичных аминов (метиламина или бензиламина) в реакции Манниха наиболее эффективным оказалось проведение реакции в среде метанола.

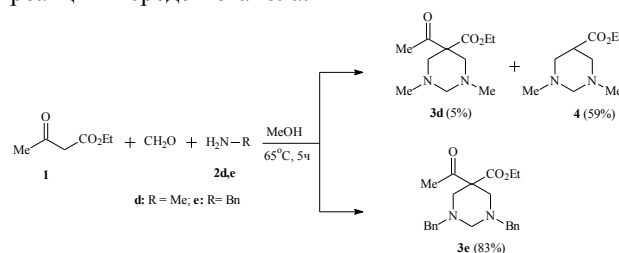


Схема 2. Реакция ацетоуксусного эфира с формальдегидом и метиламином (бензиламином)

Так, при кипячении в метаноле в течение 5 ч ацетоуксусного эфира 1, формальдегида и метиламина (мольное соотношение 1 : CH₂O : 2 равно 1 : 15 : 4) реакция протекает не селективно и наряду с ожидаемым продуктом - 5-ацетил-1,3-диметил-5-(этоксикарбонил)гексагидропиримидином (3d) был получен 1,3-диметил-5-(этоксикарбонил)гексагидропиримидин (4), выходы продуктов реакции составили 5% и 59% соответственно. В отличие от метиламина конденсация бензиламина с формальдегидом и

ацетоуксусным эфиром в тех же условиях приводит к образованию единственного продукта - 1,3-дибензил-5-(этоксикарбонил)гексагидропиримидина с выходом 83%.

Таким образом, в ходе исследования нами получен ряд производных гексагидропиримидина, в том числе оптически активных, которые планируется испытать на различные виды биологической активности.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 и 75.47 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт — Me_4Si . ИК-спектры получали на приборе «Shimadzu» в тонком слое, масс-спектры - на хромато-массспектрометре фирмы «Shimadzu LCMS-2010EV» химической ионизации при атмосферном давлении. ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках Silica gel 60 фирмы Merck, проявитель – пары йода. Препаративное разделение осуществляли на силикагеле (фирма Alfa Aesar, 70-230 mesh). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer 341 ($\lambda = 589 \text{ нм}$) при 20°C . Очистку и осушку растворителей проводили по известным методикам.¹⁴

Общая методика синтеза гексагидропиримидинов (3а-с) на основе ацетоуксусного эфира (1).

К определённого количества $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ при перемешивании добавили 0.5 г (3.8 ммоль) ацетоуксусный эфир **1**, определенное количество гидрохлорида эфира аминокислоты, ацетатного буфера (рН 4) и 32% водного раствора формальдегида. Смесь выдерживали при комнатной температуре ($20\text{--}25^\circ\text{C}$) в течение 48 ч. Затем к реакционной массе добавляли 20 мл CHCl_3 , промывали водой ($3 \times 10 \text{ мл}$) и высушивали безв. Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: петролейный эфир – AcOEt , 7 : 3).

5-Ацетил-1,3-ди(этоксикарбонилметил)-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин (3а). Из 1.06 г (7.6 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина **2а**, 1.96 мл (23 ммоль) формальдегида в растворе 2.08 мл ацетатного буфера и 1.03 г (7.6 ммоль) $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ получили 0.54 г (60%) соединения **3а** в виде масла. Масс-спектр (ХИАД), m/z : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 371 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1196 (CO); 1369 (MeC=O); 1713 (C=O); 1732, 1737 (оба CO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.18 – 1.37 (9H, м, 3Me); 2.39 (3H, с, MeC=O); 3.05 (2H, д, $J = 12.6$, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.29, 3.37 (по 2H, оба д, $^2J = 17.0$, NCH_2CO_2); 3.44 (1H, д, $^2J = 10.0$, NCH_2N); 3.49 (2H, д, $^2J = 12.6$, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.59 (1H, д, $^2J = 10.0$, NCH_2N); 4.10–4.25 (6H, м, $3\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.80, 14.06 (оба Me); 29.51 (MeC=O); 54.56 (CH_2N); 55.77 (NCH_2CO_2); 59.15 ($\text{C}(5)$); 60.48 (OCH_2); 61.63 (OCH_2); 72.70 (NCN); 168.85 (CO_2); 170.21 (CO_2); 203.57 (C=O)

L,L-5-Ацетил-1,3-ди[1-(метоксикарбонил)-этил]-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин (3b). Из 2.12 г (15.2 ммоль) гидрохлорида метилового эфира α -аланина (**2b**), 4.85 мл (57 ммоль) формальдегида в растворе 4.22 мл ацетатного буфера 2.09 г (15.2 ммоль) и $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 0.5 г (3.8 ммоль) получили 1.02 г (72%) соединения **3b** в виде масла. $[\alpha]_D^{20} -20$ (с 0.96, CHCl_3). Масс-спектр (ХИАД), m/z : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ИК спектр, ν , см^{-1} : 1169, 1198 (оба CO); 1354 (MeC=O); 1718 (C=O); 1732 (CO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.2$, Me); 1.30 (3H, д, $J = 7.1$, Me); 1.32 (3H, д, $J = 7.1$, Me); 2.93 (1H, д, $J = 11.8$, CHN); 3.07 (1H, д, $J = 11.8$, CHN); 3.25 (1H, д, $J = 11.6$, CHN); 3.33–3.54 (5H, м, NCH_2N , CH, CH_2N); 3.67 (6H, с, 2Me); 4.15 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C : 13.84, 14.55, 15.00 (три Me); 26.68 (MeC=O); 50.97 (CH_2N); 51.46 (OMe); 52.15 (CH_2N); 59.78 ($\text{C}(5)$); 60.00 (NCH); 61.51 (CH_2O); 69.10 (NCH_2N); 168.93, 172.95 (оба CO_2); 203.37 (C=O).

L,L-5-Ацетил-1,3-ди[1-(метоксикарбонил)-3-метилбутил]-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин (3с). Из 1.38 г (7.6 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-лейцина (**2с**), 1.95 мл (23 ммоль) формальдегида в растворе 2.08 мл ацетатного буфера и 1.03 г (7.6 ммоль) $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ получили 0.86 г (68%) соединения **3с** в виде масла. $[\alpha]_D^{20} -3$ (с 0.96, CHCl_3). Масс-спектр (ХИАД), m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 455 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1167, 1196 (оба CO); 1368 (MeC=O); 1717 (C=O); 1732 (CO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.87 (6H, д, $J = 5.8$, 2Me); 0.93 (6H, д, $J = 5.8$, 2Me); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, Me); 1.22–1.26 (2H, м, $2\text{H}_\text{a}\text{C}$); 1.51–1.68 (4H, м, 2HC, $2\text{H}_\text{b}\text{C}$); 2.25 (3H, с, MeC=O); 2.94 (1H, д, $J = 11.5$, $\text{H}_\text{ax}\text{CN}$); 3.13 (2H, уш.с, H_2CN); 3.25–3.40 (4H, м, $\text{NH}_\text{ax}\text{CN}$, H_2CN); 3.43 (1H, д, $J = 8.8$, $\text{H}_\text{eg}\text{CN}$); 3.67 (6H, с, 2OMe); 4.14 (2H, кв, $J = 7.0$, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.76 (Me); 21.87, 22.05, 22.42, 22.57 (все Me); 24.46, 24.61 (оба CH); 26.51 (MeC=O); 37.77, 37.78 (оба CH_2); 50.88 (OMe); 52.37, 52.96 (оба CH_2N); 60.25 (C); 61.30 (OCH_2); 63.50, 63.61 (оба NCHCO_2); 68.48 (NCH_2N); 168.92, 172.42 (оба CO_2); 203.18 (C=O).

5-Ацетил-1,3-диметил-5-этоксикарбонил-гексагидропиримидин (3d) и 1,3-диметил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин (4).

К перемешиваемому на магнитной мешалке раствору 7.6 ммоль эфира **1** в 21 мл MeOH прибавили смесь 9.7 мл 32%-ного водного раствора формалина (114 ммоль CH_2O) и 3.68 г (30 ммоль) 25.2% водного раствора MeNH_2 , кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После отгонки MeOH при пониженном давлении, прибавили 18 мл CHCl_3 . Реакционную смесь промыли водой ($3 \times 10 \text{ мл}$), высушивали безв. Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: петролейный эфир – AcOEt , 7:3). Получили 0.65 г (59%) соединения **3d** и 0.06 г (5%) соединения **4** в виде масел.

3d. Масс-спектр, m/z : 229 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1200 (CO); 1350 (MeC=O); 1712 (C=O); 1740

(CO₂); 2791 (MeN). Спектр ЯМР ¹H: (CDCl₃, δ м.д., J, Гц): 1.13 (3H, т, J = 7.1, Me); 2.15 (6H, с, 2MeN); 2.20 (3H, с, Me); 2.45-2.60 (2H, м, CH₂N); 2.60-2.75 (1H, м, NCH₂N); 2.82-3.11 (3H, м, CH₂N, NCH₂N); 4.13 (2H, к, J = 7.1, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C: (CDCl₃, δ м.д.): 13.61 (Me); 26.30 (MeC=O); 42.51 (MeN); 56.92 (NCH₂); 56.52 (C(5)); 61.25 (OCH₂); 78.40 (NCH₂N); 168.65 (CO₂); 202.96 (C=O).

4. Масс-спектр, m/z: 187 [M+H]⁺. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1180 (CO); 1730 (CO₂); 2791 (MeN). Спектр ЯМР ¹H: (CDCl₃, δ м.д., J, Гц): 1.15 (3H, т, J = 7.1, Me); 2.15 (2H, д, ²J = 11.3, H_{ax}C(4), H_{ax}C(5)); 2.22 (6H, с, 2MeN); 2.55 (1H, д, J = 9.4, H_{ax}C(2)); 2.85 (1H, м, CH); 2.98 (2H, д, д, ²J = 11.3, ³J = 3.7, H_{eq}C(4), H_{eq}C(6)); 3.40 (1H, д, J = 9.4, H_{eq}C(2)); 4.03 (2H, кв, J = 7.1, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C: (CDCl₃, δ м.д.): 13.95 (Me), 38.15 (CH), 42.04 (NMe), 54.71 (CH₂N), 60.37 (OCH₂), 77.42 (NCN), 171.91 (CO₂).

5-Ацетил-1,3-добензил-5-этоксикарбонил-гексагидропиримидина (3e). К перемешиваемому на магнитной мешалке раствору 1 г (8 ммоль) ацетоуксусного эфира в 54 мл MeOH в среде Ar прибавили 3.5 г (32 ммоль) VnNH₂ и 10.1 мл 32.3%-ного водного раствора формальдегида и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч в токе Ar. После отгонки MeOH при пониженном давлении, прибавили 20 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь промыли 3М HCl (3×10 мл). К водному слою добавили K₂CO₃ до pH 8 и экстрагировали CH₂Cl₂. органический слой высушили безв. Na₂SO₄, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: CH₂Cl₂ - MeOH, 20 : 1). Получили 2.44 г (83%) продукта **3e** в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Масс-спектр (ХИАД), m/z: 381 [M+H]⁺. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1168, 1199 (CO), 1359 (MeC=O); 1712, 1732 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J, Гц): 1.17 (3H, т, Me, J = 6); 2.16 (3H, с, C(O)Me); 2.70-3.45 (6H, м, 2CH₂N, NCH₂N); 3.51 и 3.63 (4H, с, 2CH₂Ph); 4.11 (2H, к,

OCH₂, J = 6); 7.16-7.28 (10H, м, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.75 (CH₂Me); 26.59 (MeC=O); 55.47, 56.85, 59.41, 59.58 и 61.36 (оба CH₂N, CH₂Me, C); 73.57 и 74.67 (NCH₂N); 126.82, 127.00, 128.03, 128.69 и 128.80 (o-C(Ar), m-C(Ar), p-C(Ar)); 137.37 и 138.27 (i-C(Ar)); 169.21(CO₂); 203.57 (MeC=O).

Библиографический список

- 1 Billman J.H., Meisenheimer J.L. // *J. Med. Chem.* **1963**. V. 7. P. 115.
- 2 Billman J.H., Meisenheimer J.L. // *J. Med. Chem.* **1963**. V. 8. P. 540.
- 3 Groszkowski S., Korzycka L., Bilasiewicz W. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1973**. V. 25. P. 573.
- 4 Siddiqui A.Q., Verson-Davies L., Cullis P.M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* **1999**. P. 3243.
- 5 Gravier D., Dupin J.-P., Casadebaig F., Hou G., Boisseau M., Bernard H. // *Eur. Med. Chem.* **1989**. V. 24. P. 531.
- 6 Horvath D. // *J. Med. Chem.* **1997**. V. 40. P. 2412.
- 7 Шакиров Р.Р., Ярмухамедов Н.Н., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Карачурина Л.Т., Басченко Н.Ж. // *Хим.-фарм. журн.* **2006**. V. 40. . 1. С. 29.
- 8 Drandarov K., Guggusbtg A., Hesse M. // *Helv. Chim. Acta.* **1999**. . 82. P. 229.
- 9 Фойер Г. *Химия нитро- и нитрозогрупп*. М.: Мир, **1973**. Т. 2. С. 95.
1. Новиков С.С., Швехгеймер Г.А., Севостьянова В.В., Шляпочников В.А. *Химия алифатических и алициклических ниросоединений*. М.: Химия, **1974**. 416 с.
- 11 Шакиров Р.Р., Власова Л.И., Шишкин Д.В., Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Семесько Д.Г., Докичев В.А., Томилов Ю.В. // *Изв. АН, Сер. хим.* **2005**. С. 1687.
- 12 Шакиров Р.Р., Докичев Т.В., Биглова Р.З., Власова Н.М., Байбулатова Н.З., Талипов Р.Ф. // *ХГС.* **2008**. С. 53.
- 13 Латыпова Д.Р., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Докичев В.А. // *ХГС.* **2008**. . 1. С. 1236.
- 14 Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Москва, **1976**. С.437-444.